

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002年4月11日 (11.04.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/28872 A1

(51) 国際特許分類: C07H 15/203,  
A61K 31/7034, A61P 43/00, 3/10, 3/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/08239

(22) 国際出願日: 2001年9月21日 (21.09.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-301523 2000年9月29日 (29.09.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 藤倉秀紀 (FUKUKURA, Hideki) [JP/JP]; 〒390-0851 長野県松本市大字島内4152-1 モダンティパレス望月101 Nagano (JP). 伏見信彦 (FUSHIMI, Nobuhiko) [JP/JP]; 〒390-0313 長野県松本市岡田下岡田89-6 Nagano (JP). 西村俊洋 (NISHIMURA, Toshihiro) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県

南安曇郡穂高町大字柏原4511 Nagano (JP). 田谷和也 (TATANI, Kazuya) [JP/JP]; 〒390-0805 長野県松本市清水1-3-5 サンスーン21-203 Nagano (JP). 伊佐治正幸 (ISAJI, Masayuki) [JP/JP]; 〒399-0704 長野県塩尻市広丘郷原1763-189 Nagano (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

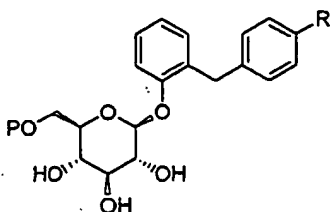
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: GLUCOPYRANOSYLOXYBENZYL BENZENE DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: グルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体およびそれを含有する医薬組成物



(I)

(57) Abstract: Glucopyranosyloxybenzylbenzene derivatives represented by the following general formula (I) which have an improved oral absorability, exert an excellent effect of inhibiting human SGLT2 activity *in vivo* and, therefore, are useful as preventives or remedies for diseases caused by hyperglycemia such as diabetes, complication of diabetes and obesity wherein P represents a group constituting a prodrug; and R represents lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, lower alkoxy lower alkyl, lower alkoxy lower alkoxy or lower alkoxy lower alkylthio.

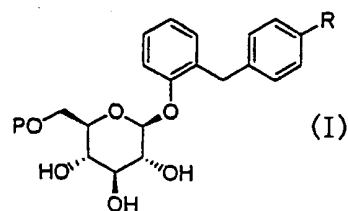
[続葉有]

WO 02/28872 A1



## (57) 要約:

本発明は、経口吸収性が改善され、生体内で優れたヒトSGLT2活性阻害作用を発揮する、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤として有用な、一般式



(式中のPはプロドラッグを構成する基であり、Rは低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基である)で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体およびそれを含有する医薬組成物に関するものである。

## 明細書

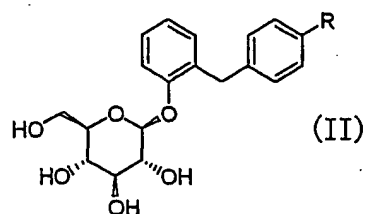
グルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体  
およびそれを含有する医薬組成物

5

## 〔技術分野〕

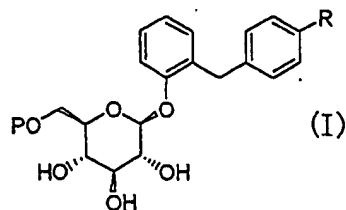
本発明は、医薬品として有用なグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体およびそれを含有する医薬組成物に関するものである。

さらに詳しく述べれば、本発明は、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高  
10 血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤として有用な、ヒトSGLT2活性阻  
害作用を有する、



## 一般式

(式中のRは低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級  
15 アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アル  
コキシ低級アルキルチオ基である) で表されるグルコピラノシルオキシベンジ  
ルベンゼン誘導体を活性本体とする、一般式



(式中のPはプロドラッグを構成する基であり、Rは低級アルキル基、低級ア  
20 ルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アル

コキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基である)で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体およびそれを含有する医薬組成物に関するものである。

## 5 [背景技術]

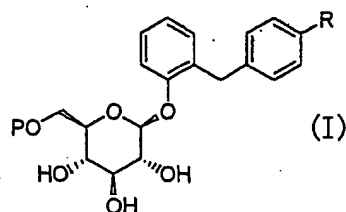
- 糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、十分なコントロールや継続的实施が困難な場合、薬物療法が併用されている。現在、糖尿病治療薬としては、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬やインスリン抵抗性改善薬などが使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、インスリン抵抗性改善薬には浮腫などの副作用が認められることがある上、肥満化を促進させることが懸念されている。そのため、このような問題を解消すべく新しい作用機序による糖尿病治療剤の開発が囑望されている。
- 15 近年、腎臓において過剰な糖の再吸収を阻害することで尿糖の排泄を促進させて血糖値を低下させる、新しいタイプの糖尿病治療薬の研究開発が推進されている (J. Clin. Invest., Vol. 79, pp. 1510-1515 (1987))。また、腎臓の近位尿細管のS1領域にSGLT2 (ナトリウム依存性グルコース輸送体2) が存在し、このSGLT2が糸球体ろ過された糖の再吸収に主として関与していることが報告されている (J. Clin. Invest., Vol. 93, pp. 397-404 (1994))。それ故、ヒトSGLT2を阻害することにより腎臓での過剰な糖の再吸収を抑制し、尿から過剰な糖を排泄させて血糖値を正常化することができる。従って、強力なヒトSGLT2活性阻害作用を有し、新しい作用機序による糖尿病治療薬の早期開発が待望される。しかも、このような尿糖排泄促進剤は過剰な血糖を尿から排泄するため、体内での糖の蓄積が減少することから、肥満化の防止効果も期待できる。
- 20
- 25

## 〔発明の開示〕

本発明者らは、ヒトSGLT2活性阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、前記一般式（I）で表される化合物が、下記の如く生体内において活性本体である前記一般式（II）で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体に変換されて優れたヒトSGLT2阻害活性を示すという知見を得、本発明を成すに至った。

本発明は、生体内においてヒトSGLT2活性阻害作用を発揮し、腎臓での糖の再吸収を抑制し過剰な糖を尿中に排泄させることにより、優れた血糖低下作用を発現する、下記のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体およびそれを含有する医薬組成物を提供するものである。

即ち、本発明は、一般式



（式中のPはプロドラッグを構成する基であり、Rは低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基である）で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体に関するものである。

本発明は、前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体を有効成分として含有する医薬組成物に関するものである。

本発明は、前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体を有効成分として含有するヒトSGLT2阻害剤に関するものである。

本発明は、前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体を有効成分として含有する、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤に関するものである。

本発明は、前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法に関するものである。

5. 本発明は、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、前記一般式 (I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体の使用に関するものである。

- 10 本発明において、プロドラッグとは、生体内において活性本体である前記一般式 (I I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体に変換される化合物をいい、プロドラッグを構成する基としては、例えば、低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基等のプロドラッグにおいて通常使用することができる水酸基に対して施される保護基を挙げることができる。

- 15 また、本発明において、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいい、低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいい、低級アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。低級アルコキシ低級アルキル基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルキル基をいい、低級アルコキシ低級アルコキシ
- 20
- 25

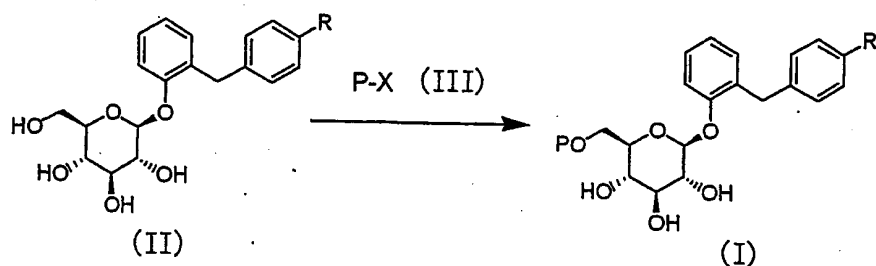


基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルコキシ基をいい、低級アルコキシ低級アルキルチオ基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルキルチオ基をいう。低級アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、シクロヘキシルカルボニル基等の炭素数2～7の直鎖状、枝分かれ状または環状のアシル基をいい、低級アルコキシ低級アシル基とは、上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アシル基をいう。また、低級アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2～7の直鎖状、枝分かれ状または環状のアルコキシカルボニル基をいい、低級アルコキシカルボニル低級アシル基とは、3-（エトキシカルボニル）プロピオニル基等の上記低級アルコキシカルボニル基で置換された上記低級アシル基をいい、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基とは、2-メトキシエトキシカルボニル基等の上記低級アルコキシ基で置換された上記低級アルコキシカルボニル基をいう。

置換基Rにおいては、好ましくは低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、更に好ましくは炭素数1～4の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基または炭素数1～3の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基であり、最も好ましくはエチル基またはメトキシ基である。置換基Pにおいては、好ましくは低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基である。低級アシル基としては、好ましくは炭素数4～6の直鎖状または枝分かれ状のアシル基であり、更に好ましくはブチリル基またはヘキサノイル基である。低級アルコキシカルボニル基としては、好ましくは炭素数2～5の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基であり、更に好ましくはメトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基である。

本発明の化合物は、前記一般式(II)で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体の水酸基に、常法に従い通常プロドラッグにおいて使用可能な水酸基の保護基を導入することにより製造することができる。例えば、

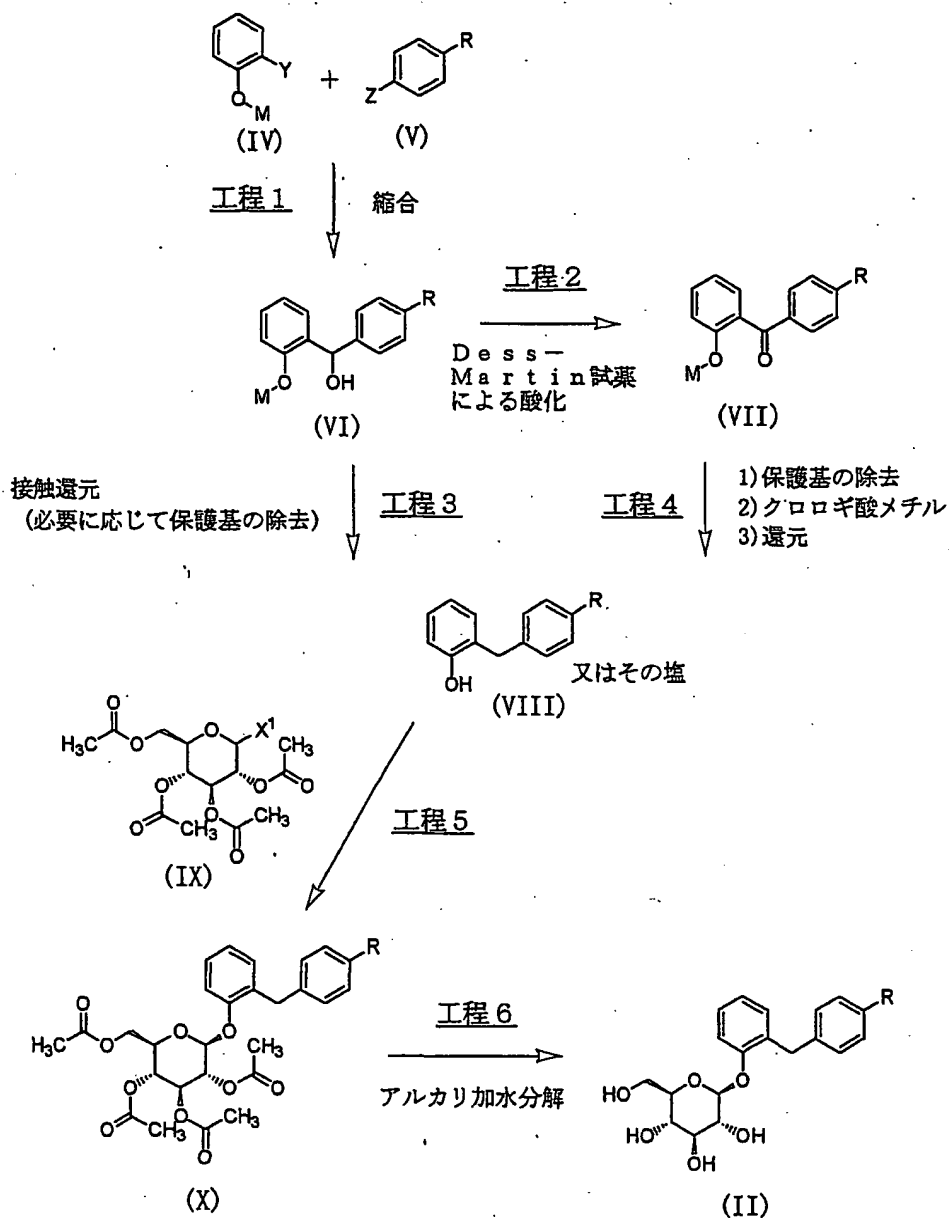
本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、前記一般式 (I I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体を用いて、以下の方法に従い製造することができる。



- 5 (式中のXは臭素原子、塩素原子等の脱離基であり、RおよびPは前記と同じ意味をもつ)

- 前記一般式 (I I) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体の水酸基を前記一般式 (I I I) で表される保護化試薬を用いて、不活性溶媒中又は無溶媒下、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピコリン、ルチジン、コリジン、キヌクリジン、1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン、1, 4-ジアザビスクロ [2. 2. 2] オクタン等の塩基の存在下に保護することにより前記一般式 (I) で表されるプロドラッグを製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテル、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、アセトン、tert-ブタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、
- 15 反応温度は通常-40℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常3.0分間～2日間である。

- 前記製造方法において出発物質として用いられる本発明の前記一般式 (I I) で表される化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することができる。
- 20



(式中Mは水酸基の保護基であり、 $X^1$ はトリクロロアセトイミドイルオキシ基、アセトキシ基、臭素原子、フッ素原子等の脱離基であり、YおよびZはどちらか一方がMgBr、MgCl、MgIまたはリチウム原子であり、他方がホルミル基であり、Rは前記と同じ意味をもつ)

#### 工程 1

前記一般式 (IV) で表されるベンズアルデヒド誘導体と前記一般式 (V)

- で表されるグリニャール試薬またはリチウム試薬若しくは前記一般式 (I V) で表されるグリニャール試薬またはリチウム試薬と前記一般式 (V) で表されるベンズアルデヒド誘導体を、不活性溶媒中、縮合させることにより前記一般式 (V I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒として
- 5 は、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常  $-78^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間 ~ 1 日間である。

#### 工程 2

- 10 前記一般式 (V I) で表される化合物を、不活性溶媒中、D e s s - M a r t i n 試薬を用いて酸化することにより前記一般式 (V I I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常  $0^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、
- 15 反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 1 日間である。

#### 工程 3

- 前記一般式 (V I) で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下または非存在下、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元した後、必要に応じて保護基を常法に従い除去することにより、前記一般式
- 20 (V I I I) の化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、イソプロパノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温 ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。また、前記一般
- 25 式 (V I I I) の化合物は、常法に従いナトリウム塩、カリウム塩等の塩に変換することができる。

#### 工程 4

前記一般式 (V I I) で表される化合物の保護基 M を常法に従い除去した後、

不活性溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン等の塩基の存在下、クロロギ酸メチルと縮合し、得られた炭酸エステル誘導体を水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて還元することにより、前記一般式(VIII)の化合物を製造することができる。

- 5 縮合反応において、用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。還元反応において、用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランと水との混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。また、前記一般式(VIII)の化合物は、常法に従いナトリウム塩、カリウム塩等の塩に変換することができる。

#### 15 工程5

- 前記一般式(VIII)で表されるベンジルフェノール誘導体またはその塩を2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルフルオリド等の前記一般式(IX)で表される糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二すず、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させることにより、前記一般式(X)で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常-30℃～還流温度であり、反応時間は使用する原

料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

#### 工程6

- 前記一般式(X)で表される配糖体をアルカリ加水分解させて水酸基の保護基を除去することにより、前記一般式(II)で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常0℃～還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常30分間～6時間である。

前記製造方法において得られる本発明の化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

- 前記一般式(I)で表される本発明のプロドラッグには、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

- 前記一般式(I)で表される本発明のプロドラッグは、生体内で活性本体である前記一般式(II)で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体に変換され、優れたヒトSGLT2活性阻害作用を発揮することができる。また、前記一般式(I)で表される本発明のプロドラッグは、経口吸収性が改善されており、当該プロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物は、経口投与製剤としても高い有用性を有する。それ故、本発明のプロドラッグは、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療剤として極めて有用である。

- 本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のもものが使用される。このような剤型としては例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当

な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である本発明

- 5    の化合物の投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1～1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01～300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。

#### 10    〔実施例〕

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

##### 参考例1

#### 15    2-（4-イソブチルベンジル）フェノール

- 2-ベンジルオキシ-1-ブロモベンゼン（0.20g）、金属マグネシウム（0.026g）、触媒量のヨウ素及びテトラヒドロフラン（1mL）より常法に従いグリニャール試薬を調製した。得られたグリニャール試薬を4-イソブチルベンズアルデヒド（0.16g）のテトラヒドロフラン（2mL）溶液に  
20    加え、室温にて30分間撹拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：テトラヒドロフラン）で精製し、ジフェニルメタノール体（0.23g）を得た。得られたジフェニルメタノール体をエタノール（3mL）及び濃塩酸（0.1mL）に溶解し、触媒量の10%パラジウムカーボン粉末を加え、水素雰囲気下室温にて一晩撹拌した。触媒をろ  
25    去し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／ヘキサン＝1／1）にて精製し2-（4-イソブチルベンジル）フェノール（0.10g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

0.89 (6H, d, J=6.6Hz), 1.75-1.90 (1H, m), 2.43 (2H, d, J=7.2Hz), 3.97 (2H, s), 4.66 (1H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.20 (6H, m)

### 参考例 2

#### 5 2-(4-イソプロポキシベンジル)フェノール

4-イソプロチルベンズアルデヒドの代わりに4-イソプロポキシベンズアルデヒドを用いて、参考例1と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.31 (6H, d, J=6.1Hz), 3.93 (2H, s), 4.50 (1H, heptet, J=6.1Hz), 4.72 (1H, s), 6.75-6.85 (3H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

### 参考例 3

#### 2-(4-エトキシベンジル)フェノール

1-ブロモ-4-エトキシベンゼン (1.5 g)、金属マグネシウム (0.1 g)、触媒量のヨウ素及びテトラヒドロフラン (2 mL) から常法に従いグリニャール試薬を調製した。得られたグリニャール試薬溶液に2-ベンジルオキシベンズアルデヒド (1.1 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を滴下し、室温で30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) 及び水 (20 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。抽出液を水 (20 mL) 及び飽和食塩水 (20 mL) で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/1) にて精製し、ジフェニルメタノール体 (1.7 g) を得た。得られたジフェニルメタノール体 (1.7 g) をエタノール (25 mL) に溶解し、濃塩酸 (0.42 mL) 及び触媒量の10% パラジウムカーボン粉末を加え、水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。触媒をろ去し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル (100 mL) を加え、飽和重曹水 (30 mL) 及び飽和食塩水 (30 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロ



マトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝8／1）にて精製し、2  
ー（4-エトキシベンジル）フェノール（0.85 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.39 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.93 (2H, s), 4.00 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.72 (1H, s),

5 6.75-6.85 (3H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

#### 参考例 4

##### 2-（4-エチルチオベンジル）フェノール

1-ブロモ-4-エチルチオベンゼン（1.1 g）、金属マグネシウム（0.  
10 12 g）、触媒量のヨウ素及びテトラヒドロフラン（5 mL）より常法に従いグ  
リニャール試薬を調製した。得られたグリニャール試薬溶液に2-（メトキシ  
メトキシ）ベンズアルデヒド（0.56 g）のテトラヒドロフラン（12 mL）  
溶液を加え、65℃で10分間攪拌した。室温に冷却後、飽和塩化アンモニウ  
ム水溶液（5 mL）及び水（20 mL）を加え、酢酸エチル（80 mL）で抽  
15 出した。抽出液を水（20 mL）及び飽和食塩水（20 mL）で洗浄し、無水  
硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）にて精製し、  
ジフェニルメタノール体（0.91 g）を得た。得られたジフェニルメタノー  
ル体（0.90 g）を塩化メチレン（15 mL）に溶解し、Desse-Mar  
20 tin試薬（1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベン  
ズイオドキシオール-3, (1H)-オン）（1.5 g）を加え、25℃にて26時  
間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテル（75 mL）及び1 mol/Lの  
水酸化ナトリウム水溶液（30 mL）を加え激しく攪拌後、有機層を分取した。  
有機層を1 mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液（30 mL）、水（30 mL ×  
25 3回）及び飽和食塩水（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、  
溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶  
媒：ヘキサン／酢酸エチル＝15／1～9／1）にて精製し、ケトン体（0.  
82 g）を得た。得られたケトン体（0.81 g）、p-トルエンスルホン酸-

- 水和物 (0.10 g) 及びメタノール (14 mL) の混合物を 60℃ で 4 時間  
 攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカ  
 ラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 15/1) にて  
 精製し、脱保護体 (0.69 g) を得た。得られた脱保護体 (0.68 g) を  
 5 テトラヒドロフラン (11 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.41 mL)  
 及びクロロギ酸メチル (0.22 mL) を加え、25℃ で 1 時間攪拌した。さ  
 らにトリエチルアミン (0.11 mL) 及びクロロギ酸メチル (0.061 m  
 L) を加え、30 分間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。  
 残渣をテトラヒドロフラン (14 mL) 及び水 (7 mL) に溶解し、水素化ホ  
 10 ウ素ナトリウム (0.40 g) を加え、25℃ で 7 時間攪拌した。1 mol/  
 L の塩酸 (15 mL) を滴下し、酢酸エチル (75 mL) で抽出した。抽出液  
 を水 (20 mL)、飽和重曹水 (20 mL) 及び飽和食塩水 (20 mL) で洗浄  
 し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル  
 カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 8/1) にて  
 15 精製し、2-(4-エチルチオベンジル) フェノール (0.62 g) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
 1.29 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.90 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.96 (2H, s), 4.62 (1H, s),  
 6.75-6.80 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m), 7.20-7.30 (2H,  
 m)

20

## 参考例 5

2-(4-メトキシベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセ  
 チル- $\beta$ -D-グルコピラノシド

- 2-(4-メトキシベンジル) フェノール (46 mg) と 2, 3, 4, 6-  
 25 テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グル  
 コピラノース (0.13 g) の塩化メチレン (2 mL) 溶液に、三フッ化ホウ  
 素-ジエチルエーテル錯体 (0.033 mL) を加え室温にて 1 時間攪拌した。  
 反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶

媒：塩化メチレン）にて精製し、2-（4-メトキシベンジル）フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド（0.11g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 5 1.91 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.80-3.95 (3H, m), 4.17 (1H, dd,  $J=2.5, 12.2\text{Hz}$ ), 4.29 (1H, dd,  $J=5.5, 12.2\text{Hz}$ ), 5.11 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 5.10-5.25 (1H, m), 5.25-5.40 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95-7.10 (5H, m), 7.10-7.25 (1H, m)

10 参考例6

2-（4-メチルベンジル）フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド

2-（4-メトキシベンジル）フェノールの代わりに2-（4-メチルベンジル）フェノールを用いて、参考例5と同様の方法で標記化合物を合成した。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.89 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.80-3.95 (3H, m), 4.17 (1H, dd,  $J=2.5, 12.3\text{Hz}$ ), 4.28 (1H, dd,  $J=5.5, 12.3\text{Hz}$ ), 5.11 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 5.10-5.25 (1H, m), 5.25-5.40 (2H, m), 6.90-7.20 (8H, m)

20

参考例7

2-（4-エチルベンジル）フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド

2-（4-メトキシベンジル）フェノールの代わりに2-（4-エチルベンジル）フェノールを用いて、参考例5と同様の方法で標記化合物を合成した。

25

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.20 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.87 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.60 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.80-4.00 (3H, m), 4.18 (1H, dd,  $J=2.3, 12.2\text{Hz}$ ),

4.28 (1H, dd, J=5.4, 12.2Hz), 5.11 (1H, d, J=7.5Hz), 5.10-5.25 (1H, m),  
5.25-5.40 (2H, m), 6.90-7.25 (8H, m)

#### 参考例 8

#### 5 2-(4-イソブチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド

2-(4-メトキシベンジル)フェノールの代わりに2-(4-イソブチルベンジル)フェノールを用いて、参考例5と同様の方法で標記化合物を合成した。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
0.88 (6H, d, J=6.6Hz), 1.75-1.90 (1H, m), 1.87 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.42 (2H, d, J=7.2Hz), 3.80-3.95 (3H, m), 4.18 (1H, dd, J=2.4, 12.3Hz), 4.29 (1H, dd, J=5.5, 12.3Hz), 5.11 (1H, d, J=7.6Hz), 5.10-5.25 (1H, m), 5.25-5.40 (2H, m), 6.90-7.25 (8H, m)

15

#### 参考例 9

#### 2-(4-エトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド

- 2-(4-メトキシベンジル)フェノールの代わりに2-(4-エトキシベンジル)フェノールを用いて、参考例5と同様の方法で標記化合物を合成した。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
1.39 (3H, t, J=7.0Hz), 1.91 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 3.80-3.95 (3H, m), 3.99 (2H, q, J=7.0Hz), 4.18 (1H, dd, J=2.5, 12.3Hz), 4.28 (1H, dd, J=5.6, 12.3Hz), 5.10 (1H, d, J=7.7Hz), 5.15-5.25 (1H, m),  
25 5.25-5.40 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95-7.10 (5H, m), 7.10-7.20 (1H, m)

#### 参考例 10

2-(4-イソプロポキシベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-  
-アセチル-β-D-グルコピラノシド

2-(4-メトキシベンジル) フェノールの代わりに2-(4-イソプロポ  
キシベンジル) フェノールを用いて、参考例5と同様の方法で標記化合物を合  
5 成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.30 (6H, d, J=6.0Hz), 1.90 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.08 (3H,  
s), 3.80-3.90 (3H, m), 4.18 (1H, dd, J=2.3, 12.3Hz), 4.28 (1H, dd, J=5.5,  
12.3Hz), 4.48 (1H, heptet, J=6.0Hz), 5.10 (1H, d, J=7.7Hz), 5.10-5.25 (1H,  
10 m), 5.25-5.40 (2H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 6.90-7.10 (5H, m), 7.10-7.20 (1H,  
m)

参考例11

2-(4-メトキシベンジル) フェニル β-D-グルコピラノシド

15 2-(4-メトキシベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ア  
セチル-β-D-グルコピラノシド (0.11g) のメタノール (4mL) 溶  
液に、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.12mL) を加え、  
室温にて30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製  
20 し、2-(4-メトキシベンジル) フェニル β-D-グルコピラノシド (6  
5mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

3.35-3.55 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.1, 12.1Hz), 3.73 (3H, s), 3.80-4.00  
(2H, m), 4.03 (1H, d, J=15.1Hz), 4.91 (1H, d, J=7.4Hz), 6.75-6.85 (2H, m),  
25 6.85-6.95 (1H, m), 6.95-7.10 (1H, m), 7.10-7.20 (4H, m)

参考例12

2-(4-メチルベンジル) フェニル β-D-グルコピラノシド

2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドの代わりに2-(4-メチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドを用いて、参考例11と同様の方法で標記化合物を合成した。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.27 (3H, s), 3.35-3.55 (4H, m), 3.69 (1H, dd,  $J=5.2, 12.0\text{Hz}$ ), 3.80-3.90 (1H, m), 3.94 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 4.05 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 4.85-4.95 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 6.95-7.20 (7H, m)

10 参考例13

2-(4-エチルベンジル)フェニル β-D-グルコピラノシド

2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドの代わりに2-(4-エチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドを用いて、参考例11と同様の方法で標記化合物を合成した。

15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.15-1.25 (3H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 3.35-3.55 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.06 (1H, d,  $J=14.9\text{Hz}$ ), 4.85-5.00 (1H, m), 6.85-7.00 (1H, m), 7.00-7.20 (7H, m)

20

参考例14

2-(4-イソブチルベンジル)フェニル β-D-グルコピラノシド

2-(4-メトキシベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドの代わりに2-(4-イソブチルベンジル)フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドを用いて、参考例11と同様の方法で標記化合物を合成した。

25

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

0.80-0.95 (6H, m), 1.70-1.90 (1H, m), 2.41 (2H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.30-3.55 (4H,

m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.80-3.95 (1H, m), 3.95 (1H, d, J=15.0Hz), 4.06 (1H, d, J=15.0Hz), 4.85-4.95 (1H, m), 6.80-7.20 (8H, m)

参考例 1 5

5 2-(4-エトキシベンジル) フェニル β-D-グルコピラノシド

2-(4-メトキシベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドの代わりに2-(4-エトキシベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドを用いて、参考例 1 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

10 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.35 (3H, t, J=6.8Hz), 3.35-3.55 (4H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.80-4.10 (5H, m), 4.90 (1H, d, J=7.1Hz), 6.70-6.85 (2H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.20 (5H, m)

15 参考例 1 6

2-(4-イソプロポキシベンジル) フェニル β-D-グルコピラノシド

2-(4-メトキシベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドの代わりに2-(4-イソプロポキシベンジル) フェニル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシドを用いて、参考例 1 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

20 ラノシドを用いて、参考例 1 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.27 (6H, d, J=6.0Hz), 3.35-3.55 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.4, 12.1Hz), 3.88 (1H, dd, J=2.0, 12.1Hz), 3.91 (1H, d, J=15.0Hz), 4.02 (1H, d, J=15.0Hz), 4.51 (1H, heptet, J=6.0Hz), 4.91 (1H, d, J=7.7Hz), 6.70-6.85 (2H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.10-7.20 (4H, m)

参考例 1 7

2-(4-エチルチオベンジル) フェニル β-D-グルコピラノシド

- 2- (4-エチルチオベンジル) フェノール (0.51 g) 及び1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノース (2.4 g) のトルエン (6.3 mL) 及び塩化メチレン (2.7 mL) 溶液に、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (0.78 mL) を加え、室温で9時間攪拌した。
- 5 反応混合物に酢酸エチル (70 mL) と飽和重曹水 (25 mL) を加え有機層を分取した。有機層を飽和食塩水 (25 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (10.5 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.08 mL) を加え、25℃で18時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (75 mL) と水 (20 mL) を加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) にて精製した。溶媒を減圧下留去し、残渣にジエチルエーテルを加えて、析出物をろ取した。得られた無色の固体をジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥し、
- 10 2- (4-エチルチオベンジル) フェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.51 g) を得た。
- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:
- 1.24 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.88 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.35-3.55 (4H, m), 3.69 (1H, dd,  $J=5.0, 12.2\text{Hz}$ ), 3.88 (1H, dd,  $J=2.0, 12.2\text{Hz}$ ), 3.95 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ),
- 20 4.08 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 4.91 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.85-7.00 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.10-7.30 (6H, m)

#### 実施例 1

#### 2- (4-メトキシベンジル) フェニル 6-O-エトキシカルボニル- $\beta$ -D-グルコピラノシド

2- (4-メトキシベンジル) フェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.075 g) の2, 4, 6-トリメチルピリジン (2 mL) 溶液に、室温にてクロロギ酸エチル (0.04 mL) を加えた。室温にて16時間攪拌後、反応混



合物に飽和クエン酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄相クロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝10／1）で精製し、2-（4-メトキシベンジル）フェニル 6-O-エトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド（0.032g）をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

1.23 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.30-3.65 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.93 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 4.02 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 4.05-4.20 (2H, m), 4.29 (1H, dd,  $J=6.4, 11.7\text{Hz}$ ), 4.45 (1H, dd,  $J=2.2, 11.7\text{Hz}$ ), 4.89 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.75-6.85 (2H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.05-7.2 (4H, m)

## 実施例 2

2-（4-メトキシベンジル）フェニル 6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド

クロロギ酸エチルの代わりに、クロロギ酸メチルを用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

3.30-3.65 (4H, m), 3.71 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.93 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 4.01 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 4.30 (1H, dd,  $J=6.4, 11.7\text{Hz}$ ), 4.45 (1H, dd,  $J=2.1, 11.7\text{Hz}$ ), 4.89 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.75-6.85 (2H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

## 実施例 3

2-（4-メトキシベンジル）フェニル 6-O-〔2-（メトキシ）エチルオキシカルボニル〕-β-D-グルコピラノシド

クロロギ酸エチルの代わりに、クロロギ酸 2-（メトキシ）エチルを用いて、実施例 1 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

3.30-3.65 (9H, m), 3.74 (3H, s), 3.92 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 4.02 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 4.10-4.25 (2H, m), 4.30 (1H, dd,  $J=6.3, 11.7$ ), 4.47 (1H, dd,  $J=2.1, 11.7\text{Hz}$ ), 4.89 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.70-6.85 (2H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

#### 実施例 4

##### 2-(4-メトキシベンジル) フェニル 6-O-ヘキサノイル- $\beta$ -D-グルコピラノシド

- 10 2-(4-メトキシベンジル) フェニル  $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.10 g) の 2, 4, 6-トリメチルピリジン (2 mL) 溶液に、0℃でヘキサノイルクロリド (0.072 g) を加え、3時間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) にて精製し、2-(4-メトキシベンジル) フェニル 6-O-ヘキサノイル- $\beta$ -D-グルコピラノシド (0.030 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

- 20 0.80-0.95 (3H, m), 1.20-1.35 (4H, m), 1.50-1.65 (2H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 3.30-3.65 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.93 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 4.01 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 4.22 (1H, dd,  $J=6.7, 11.8\text{Hz}$ ), 4.42 (1H, dd,  $J=2.2, 11.8\text{Hz}$ ), 4.85-4.95 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

#### 実施例 5

##### 2-(4-メトキシベンジル) フェニル 6-O-プロピオニル- $\beta$ -D-グルコピラノシド

ヘキサノイルクロリドの代わりに、プロピオニルクロリドを用いて、実施例 4 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  p p m :

1.08 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.25-2.40 (2H, m), 3.30-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.93 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 4.01 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 4.23 (1H, dd,  $J=6.7, 11.8\text{Hz}$ ), 4.40 (1H, dd,  $J=2.1, 11.8\text{Hz}$ ), 4.85-4.95 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

#### 実施例 6

#### 10 2-(4-メトキシベンジル)フェニル 6-O-ブチリル- $\beta$ -D-グルコピラノシド

ヘキサノイルクロリドの代わりに、ブチリルクロリドを用いて、実施例 4 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  p p m :

0.90 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.50-1.70 (2H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 3.30-3.65 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.93 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 4.01 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 4.22 (1H, dd,  $J=6.7, 11.8\text{Hz}$ ), 4.42 (1H, dd,  $J=2.2, 11.8\text{Hz}$ ), 4.85-4.95 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

#### 20 実施例 7

#### 2-(4-メトキシベンジル)フェニル 6-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシド

ヘキサノイルクロリドの代わりに、アセチルクロリドを用いて、実施例 4 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  p p m :

2.02 (3H, s), 3.30-3.65 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.93 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 4.01 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 4.24 (1H, dd,  $J=6.5, 11.9\text{Hz}$ ), 4.38 (1H, dd,  $J=2.2, 11.9\text{Hz}$ ), 4.85-4.95 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.05-7.20

(4H, m)

### 実施例 8

#### 5 2-(4-メトキシベンジル) フェニル 6-O-イソブチルル-β-D-グルコピラノシド

ヘキサノイルクロリドの代わりに、イソブチルクロリドを用いて、実施例 4 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.11 (3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.12 (3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.45-2.60 (1H, m), 3.30-  
10 3.65 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.93 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 4.00 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ),  
4.19 (1H, dd,  $J=6.9, 11.8\text{Hz}$ ), 4.43 (1H, dd,  $J=2.1, 11.8\text{Hz}$ ), 4.85-4.95 (1H, m),  
6.75-6.85 (2H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

### 実施例 9

#### 15 2-(4-メトキシベンジル) フェニル 6-O-エチルスクシニルル-β-D-グルコピラノシド

ヘキサノイルクロリドの代わりに、エチルスクシニルクロリドを用いて、実施例 4 と同様の方法で標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

20 1.19 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.50-2.70 (4H, m), 3.30-3.65 (4H, m), 3.74 (3H, s),  
3.93 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 4.02 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 4.08 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.22  
(1H, dd,  $J=6.7, 11.8\text{Hz}$ ), 4.44 (1H, dd,  $J=2.1, 11.8\text{Hz}$ ), 4.85-4.95 (1H, m),  
6.75-7.25 (8H, m)

### 25 実施例 10

#### 2-(4-メトキシベンジル) フェニル 6-O-イソプロピルオキシカルボニルル-β-D-グルコピラノシド

イソプロパノール (0.12 g) の 2, 4, 6-トリメチルピリジン (2 m

L) 溶液に、0℃でトリホスゲン (0.022 g) を加え攪拌した。1時間後、2-(4-メトキシベンジル) フェニル β-D-グルコピラノシド (0.075 g) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、水にて洗

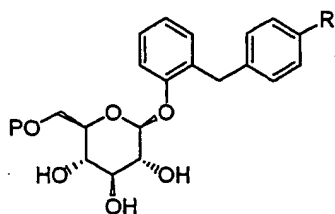
5 浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) にて精製し、2-(4-メトキシベンジル) フェニル 6-イソプロピルオキシカルボニル-β-D-グルコピラノシド (0.024 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

- 10 1.21 (3H, d, J=6.3Hz), 1.23 (3H, d, J=6.3Hz), 3.30-3.65 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.93 (1H, d, J=15.1Hz), 4.02 (1H, d, J=15.1Hz), 4.28 (1H, dd, J=6.4, 11.7Hz), 4.43 (1H, dd, J=2.2, 11.7Hz), 4.70-4.85 (1H, m), 4.85-4.95 (1H, m), 6.75-7.20 (8H, m)

#### 15 実施例 11 ~ 22

参考例 12 ~ 17 において得られた化合物を用いて、実施例 1 又は 2 と同様の方法で下記表 1 記載の化合物を合成した。



[表 1]

実施例	R	P
1 1	メチル	エトキシカルボニル
1 2	メチル	メトキシカルボニル
1 3	エチル	エトキシカルボニル
1 4	エチル	メトキシカルボニル
1 5	イソブチル	エトキシカルボニル
1 6	イソブチル	メトキシカルボニル
1 7	エトキシ	エトキシカルボニル
1 8	エトキシ	メトキシカルボニル
1 9	イソプロピル	エトキシカルボニル
2 0	イソプロピル	メトキシカルボニル
2 1	エチルチオ	エトキシカルボニル
2 2	エチルチオ	メトキシカルボニル

## 試験例 1

ヒトSGLT2活性阻害作用確認試験

## 5 1) ヒトSGLT2発現プラスミドベクターの作製

SUPERSCRIPT Preamplification System (Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES製)を用いて、ヒト腎臓由来のtotal RNA (Ori gene製)をオリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作製した。上記ヒト腎cDNAライブラリーを鋳型として、配列番号1及び2で示される下記のオリゴヌクレオチド0702F及び0712Rをプライマーに用い、Pfu DNA Polymerase (Stratagene社製)を用いたPCR反応によりヒトSGLT2をコードするDNA断片を増幅した。増幅されたDNA断片をクローニング用ベクターpCR-Blunt (Invitro

- gen 製) にこのキットの標準法に従いライゲーションした。常法により大腸菌 HB101 コンピテントセル (東洋紡 (株) 製) に導入した後、形質転換株をカナマイシン  $50 \mu\text{g}/\text{mL}$  を含む LB 寒天培地で選択した。この形質転換株の 1 つからプラスミド DNA を抽出精製し、配列番号 3 及び 4 で示される下記のオリゴヌクレオチド、0714F および 0715R をプライマーとして用い、Pfu DNA Polymerase (Stratagene 社製) を用いた PCR 反応によりヒト SGLT2 をコードする DNA 断片を増幅した。増幅された DNA 断片を制限酵素 XhoI 及び HindIII で消化した後、Wizard Purification System (Promega 製) により精製した。この精製した DNA 断片を融合化蛋白質発現用ベクター pcDNA3.1 (-) Myc/His-B (Invitrogen 製) の対応する制限酵素部位に組み込んだ。常法により大腸菌 HB101 コンピテントセル (東洋紡 (株) 製) に導入した後、形質転換株をアンピシリン  $100 \mu\text{g}/\text{mL}$  を含む LB 寒天培地で選択した。この形質転換株からプラスミド DNA を抽出精製し、ベクター pcDNA3.1 (-) Myc/His-B のマルチクローニング部位に挿入された DNA 断片の塩基配列を調べた。Wells らにより報告されたヒト SGLT2 (Am. J. Physiol., Vol. 263, pp. 459-465 (1992)) に対し、このクローンは 1 塩基の置換 (433 番目のイソロイシンをコードする ATC が GTC に置換) を有していた。この結果 433 番目の残基のイソロイシンがバリンに置換したクローンを得た。このカルボキシ末端側最終残基のアラニンの次から配列番号 5 で示されるペプチドを融合化したヒト SGLT2 を発現するプラスミドベクターを KL29 とした。

配列番号1 ATGGAGGAGCACACAGAGGC

25 配列番号2 GGCATAGAAGCCCCAGAGGA

配列番号3 AACCTCGAGATGGAGGAGCACACAGAGGC

配列番号4 AACAAAGCTTGGCATAGAAGCCCCAGAGGA

配列番号5 KLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHHH

## 2) ヒトSGLT2一過性発現細胞の調製

ヒトSGLT2発現プラスミドKL29を電気穿孔法によりCOS-7細胞(RIKEN CELL BANK RCB0539)に導入した。電気穿孔法はジーンパルサーII (Bio-Rad Laboratories製)を用い、OPTI-MEM I培地(Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES製) 500  $\mu$ Lに対しCOS-7細胞 $2 \times 10^6$ 個とKL29 20  $\mu$ gを含む0.4 cmキューベット内で0.290 kV、975  $\mu$ Fの条件下行った。遺伝子導入後、細胞を遠心分離により回収し細胞1キューベット分に対し1 mLのOPTI-MEM I培地を加え懸濁した。この細胞懸濁液を9  
10 6ウェルプレートの1ウェルあたり125  $\mu$ Lずつ分注した。37°C、5% CO<sub>2</sub>の条件下一晩培養した後、10%ウシ胎仔血清(三光純薬(株)製)、100 units/mLペニシリンGナトリウム(Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES製)、100  $\mu$ g/mL硫酸ストレプトマイシン(Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES製)を含むDMEM  
15 培地(Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES製)を1ウェルあたり125  $\mu$ Lずつ加えた。翌日まで培養しメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定に供した。

3) メチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド取り込み阻害活性の測定

試験化合物をジメチルスルホキシドに溶解し、取り込み用緩衝液(140 mM塩化ナトリウム、2 mM塩化カリウム、1 mM塩化カルシウム、1 mM塩化マグネシウム、5 mMメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド、10 mM2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5 mM  
20 トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH7.4)で希釈し、阻害活性測定用の検体とした。ヒトSGLT2一過性発現COS-7細胞の培地を除去し、1ウェルあたり前処置用緩衝液(140 mM塩化コリン、2 mM  
25 塩化カリウム、1 mM塩化カルシウム、1 mM塩化マグネシウム、10 mM2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5 mMトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH7.4)を



200  $\mu$ L 加え、37℃で10分間静置した。前処置用緩衝液を除去し、再度同一緩衝液を200  $\mu$ L 加え、37℃で10分間静置した。作製した検体525  $\mu$ L に7  $\mu$ L のメチル- $\alpha$ -D-(U-14C) グルコピラノシド (Amersham Pharmacia Biotech) を加え混合し、測定用緩衝液とした。対照群用に試験化合物を含まない測定用緩衝液を調製した。また試験化合物非存在下並びにナトリウム非存在下の基礎取り込み測定用に塩化ナトリウムに替えて140 mM の塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を同様に調製した。前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液を1ウェルあたり75  $\mu$ L ずつ加え37℃で2時間静置した。測定用緩衝液を除去し、洗浄用緩衝液 (140 mM 塩化コリン、2 mM 塩化カリウム、1 mM 塩化カルシウム、1 mM 塩化マグネシウム、10 mM メチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド、10 mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル] エタンスルホン酸、5 mM トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4) を1ウェルあたり200  $\mu$ L ずつ加えすぐに除去した。この洗浄操作をさらに2回行い、0.2 N 水酸化ナトリウムを1ウェルあたり75  $\mu$ L ずつ加え細胞を可溶化した。可溶化液をピコプレート (Packard) に移し、150  $\mu$ L のマイクロシンチ40 (Packard) を加えマイクロプレートシンチレーションカウンター トップカウント (Packard) にて放射活性を計測した。対照群の取り込み量から基礎取り込み量を差し引いた値を100%とし、取り込み量の50%阻害する濃度 (IC<sub>50</sub> 値) を濃度-阻害曲線から最小二乗法により算出した。その結果は以下の表2の通りである。

[表 2]

試験化合物	I C <sub>50</sub> 値 (nM)
参考例 1 1	3 5 0
参考例 1 2	4 5 0
参考例 1 3	1 4 0
参考例 1 4	5 0 0
参考例 1 5	3 3 0
参考例 1 6	3 7 0
参考例 1 7	1 1 0

## 試験例 2

## 経口吸収性確認試験

## 5 1) 尾静脈内投与による薬物濃度測定用検体の作製

実験動物として一晩絶食したSD系ラット（日本クレア、雄性5週齢、140～170g）を用いた。試験化合物60mgをエタノール 1.8mLに懸濁または溶解させ、ポリエチレングリコール400 7.2mLおよび生理食塩水9mLを加え溶解し、3.3mg/mL溶液を調製した。ラットの体重を測定し、試験化合物溶液を 3mL/kgの用量（10mg/kg）で無麻酔下尾静脈内投与した。尾静脈内投与は26G注射針および1mLシリンジを用いて行った。採血時間は尾静脈内投与後 2、5、10、20、30、60、120分とした。血液を遠心分離し血漿を血中薬物濃度測定用検体とした。

## 2) 経口投与による薬物濃度測定用検体の作製

15 実験動物として一晩絶食したSD系ラット（日本クレア、雄性5週齢、140～170g）を用いた。試験化合物を活性本体として1mg/mLになるように0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁または溶解させた。ラットの体重を測定し、上記試験化合物液を10mL/kgの用量（活性本体として10mg/kg）で経口投与した。経口投与はラット用ゾンデお

よび2. 5 mLシリンジを用いて行った。採血時間は経口投与後15、30、60、120および240分とした。血液を遠心分離し血漿を血中薬物濃度測定用検体とした。

### 3) 薬物濃度の測定

- 5 上記1) および2) により得られた血漿0. 1 mLに内部標準物質として、参考例15記載の2-(4-エトキシベンジル) フェニル β-D-グルコピラノシド1 μgを添加した後、メタノール1 mLを加え、除タンパクを行った。遠心分離後、メタノール層を窒素気流下で蒸発乾固した。移動相300 μLで希釈し、その30 μLをHPLCに注入した。血中薬物濃度はHPLC法により以下の条件にて測定した。

カラム: Inertsil ODS-2 (4. 6×250 mm)

移動相: アセトニトリル/10 mMリン酸緩衝液 (pH 3. 0) = 25 : 75 (v/v)

カラム温度: 50℃

- 15 流量: 1. 0 mL/分

測定波長: UV 232 nm

- 検量線はブランク血漿0. 1 mLに内部標準物質として、参考例15記載の2-(4-エトキシベンジル) フェニル β-D-グルコピラノシド1 μgおよび参考例11記載の2-(4-メトキシベンジル) フェニル β-D-グルコピラノシドを各濃度 (1. 0、0. 5、0. 2、0. 1、0. 05および0. 02 μg) で添加し、上記と同様に操作することにより作成した。

- 20 HPLCにより得られた各時間のプラズマ濃度より、Pharsight Corporation社製WinNonlin Standardを用いて、試験化合物の尾静脈内投与および経口投与による血漿中濃度-時間曲線下面積を求め、下記式に基づきバイオアベイラビリティ (%) を算出した。その結果は以下の表3の通りである。

$$\text{バイオアベイラビリティ (\%)} = \frac{(\text{経口投与での血漿中濃度-時間曲線下面積})}{(\text{尾静脈内投与での血漿中濃度-時間曲線下面積})} \times 100$$

5 [表 3]

試験化合物	バイオアベイラビリティ (%)
実施例 1	46
実施例 4	61
参考例 11	15

## 試験例 3

尿糖排泄促進作用確認試験

試験動物として非絶食のSD系ラット（SLC、雄性8週齢、270～320 g）を用いた。試験化合物を0.5%カルボキシメチル水溶液に懸濁させ、0.3、1、3 mg/mL懸濁液とした。ラットの体重を測定し、試験懸濁液を10 mL/kgの用量（3、10、30 mg/kg）で経口投与した。対照群用に0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液のみを10 mL/kgの用量で経口投与した。経口投与はラット用ゾンデおよび2.5 mLシリンジを用いて行った。1群あたりの頭数は5または6頭とした。経口投与終了後から代謝ケージにて採尿を行った。採尿時間は経口投与後24時間とした。採尿終了後、尿量を記録し、尿に含まれるグルコース濃度を測定した。グルコース濃度は臨床検査用キット：グルコースBテストワコー（和光純薬）にて定量した。尿量、尿中グルコース濃度および体重から24時間での体重200 gあたりの尿糖排泄量を求めた。その結果は以下の表4の通りである。

[表 4]

試験化合物	用量 (mg/kg)	尿糖排泄量 (mg/24時間・200g体重)
実施例 1	3	52
	10	239
	30	513

## 試験例 4

## 急性毒性試験

- 5 雄性 4 週齢 ICR 系マウス（日本クレア製，22～28 g，1 群 5 例）に 4 時間絶食後、試験化合物に 0.5%カルボキシメチルセルロースを加えて調製した懸濁液（60 mg/mL）を 10 mL/kg（600 mg/kg）の用量で経口投与した。下記の表 5 の通り、投与 24 時間後、死亡例は認められなかった。

10 [表 5]

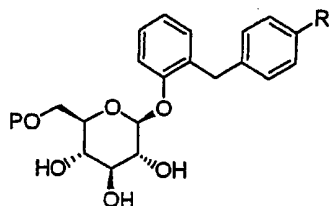
試験化合物	死亡例
実施例 1	0/5

## [産業上の利用可能性]

- 本発明の前記一般式（I）で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体は、経口吸収性が改善されており、経口吸収後体内において活性本
- 15 体である前記一般式（II）で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体に変換されて優れたヒト SGLT2 活性阻害作用を発揮する。本発明により経口投与製剤としても好適な、糖尿病、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療剤を提供することができる。

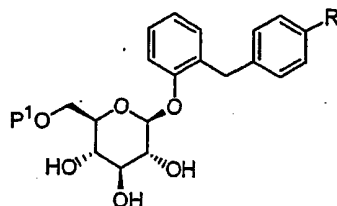
## 請求の範囲

## 1. 一般式



- 5 (式中のPはプロドラッグを構成する基であり、Rは低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基である) で表されるグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体。

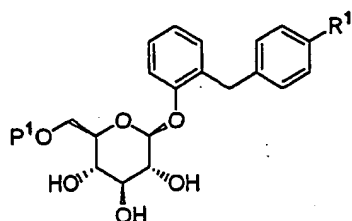
## 10 2. 一般式



- 15 (式中のRは低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基であり、P<sup>1</sup>は低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基である) で表される請求項1記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体。

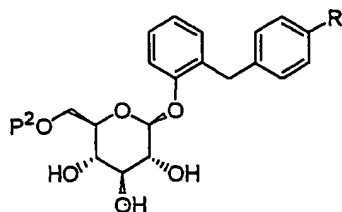
## 3. 一般式

35



- (式中の  $R^1$  は低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、 $P^1$  は低級アシル基、低級アルコキシ低級アシル基、低級アルコキシカルボニル低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基である) で表される請求項 2 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体。

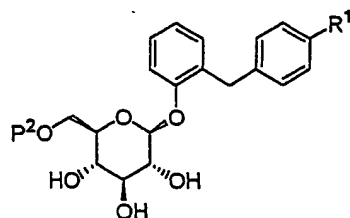
#### 4. 一般式



- 10 (式中の  $R$  は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシ低級アルキルチオ基であり、 $P^2$  は低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基である) で表される請求項 2 記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体。

15

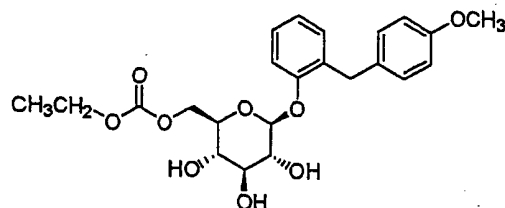
#### 5. 一般式



36

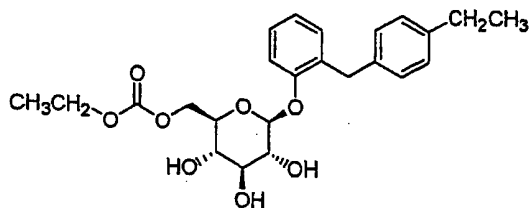
(式中の  $R^1$  は低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、 $P^2$  は低級アシル基または低級アルコキシカルボニル基である) で表される請求項3または4記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体。

5 6. 式



で表される請求項5記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体。

7. 式



10

で表される請求項5のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体。

8. 請求項1～7記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体を有効成分としてなる医薬組成物。

15

9. ヒトSGLT2活性阻害剤である請求項8記載の医薬組成物。

10. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である請求項9記載の医薬組成物。

20



1 1. 高血糖症に起因する疾患が糖尿病又は糖尿病性合併症である、請求項  
1 0記載の医薬組成物。

1 2. 高血糖症に起因する疾患が肥満症である、請求項 1 0記載の医薬組成  
5 物。

1 3. 経口投与形態である請求項 8 ～ 1 2記載の医薬組成物。

1 4. 請求項 1 ～ 7記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体  
10 を有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法。

1 5. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するた  
めの、請求項 1 ～ 7記載のグルコピラノシルオキシベンジルベンゼン誘導体の  
使用。

15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08239

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07H15/203, A61K31/7034, A61P43/00, 3/10, 3/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07H15/203, A61K31/7034

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), MEDLINE (STN), WPI/L (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO 01/68660 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 September, 2001 (20.09.01) (Family: none)	1-13,15
A	EP 598359 A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 25 May, 1994 (25.05.94), & JP 2795162 B2 & CA 2102591 A & US 5424406 A & TW 283643 A & US 5731292 A & SG 54120 A1 & DE 69328856 E & ES 2149186 T3 & KR 211438 B1	1-13,15
A	Akira OKU, et al., "Antidiabetic effect of T-1095, an inhibitor Na <sup>+</sup> -glucose cotransporter, in neonatally streptozotocin-treated rats", European Journal of Pharmacology, 10 March, 2000 (10.03.00), Vol.391, No.1-2, pages 183 to 192	1-13,15
A	Mariana PANAYOTOVA-HEIERMANN, et al., "Sugar Binding to Na <sup>+</sup> /Glucose Cotransporters is Determined by the Carboxyl-Terminal Half of the Protein", The Journal of Biological Chemistry, (1996), Vol.271, No.17, pages 10029 to 10034	1-13,15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance"E" earlier document but published on or after the international filing  
date"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
21 November, 2001 (21.11.01)Date of mailing of the international search report  
04 December, 2001 (04.12.01)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08239

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
The invention as set forth in claim 14 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H15/203, A61K31/7034, A61P43/00, 3/10, 3/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H15/203, A61K31/7034

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), MEDLINE (STN),  
WPI/L (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO 01/68660 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 20.9月.2001(20.09.01) (ファミリーなし)	1-13, 15
A	EP 598359 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 25.5月.1994(25.05.94) & JP 2795162 B2 & CA 2102591 A & US 5424406 A & TW 283643 A & US 5731292 A & SG 54120 A1 & DE 69328856 E & ES 2149186 T3 & KR 211438 B1	1-13, 15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.11.01

国際調査報告の発送日

04.12.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J.P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	AKIRA OKU, et al., Antidiabetic effect of T-1095, an inhibitor Na <sup>+</sup> -glucose cotransporter, in neonatally streptozotocin-treated rats, European Journal of Pharmacology, 10. 3月. 2000 (10. 0 3. 00), Vol. 391, No. 1-2, p. 183-192	1-13, 15
A	MARIANA PANAYOTOVA-HEIERMANN, et al., Sugar Binding to Na <sup>+</sup> /Glucose Cotransporters Is Determined by the Carboxyl-terminal Half of the Protein, The Journal of Biological Chemistry, 199 6, Vol. 271, No. 17, p. 10029-10034	1-13, 15

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲14に記載された発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続表 (1)) (100000781)

Applicant: FRICK, et al.  
Appl. No.: 10/734,573  
Filing Date: 12/12/2003  
Docket No.: DEAV2002/0087 US NP  
**PRIOR ART**